

Family list

1 family member for:

JP4066568

Derived from 1 application.

1 CENTRAL ANTIOXIDANT COMPOUND

Publication info: JP4066568 A - 1992-03-02

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-066568

(43)Date of publication of application : 02.03.1992

(51)Int.Cl.

C07D209/08
A61K 31/40
A61K 31/40
A61K 31/47
A61K 31/55
C07D215/38
C07D223/16

(21)Application number : 02-172936

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 29.06.1990

(72)Inventor : GOTO GIICHI
YUKIMASA HIDEFUMI
MIYAMOTO MASAOMI

(54) CENTRAL ANTIOXIDANT COMPOUND

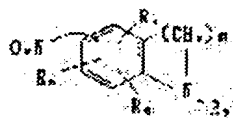
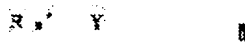
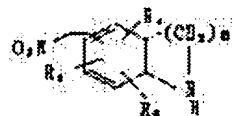
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R1 and R3 are H, (substituted) hydrocarbon residue, heterocyclic group or acyl provided that when R1 and R2 are not H, R1 and R2 may form a cyclic amino together with adjacent N; R4 to R6 are H, lower alkyl or lower alkoxy; m is 2-4] or salt thereof.

EXAMPLE: 1-Ethyl-5-(4-methyl)pentylindoline-dihydrochloride.

USE: A medicine. An active ingredient of central antioxidant, brain cell degeneration-suppressing agent and brain cell necrosis suppressing agent. The aimed compound has action suppressing a cell necrosis owing to glutamic acid and is used in prevention and treatment for cerebral ischemia, anoxia, etc., produced from cerebral infarction, temporary stop of heart stroke, etc., lung operation or cerebral injury, etc.

PREPARATION: For example, a compound expressed by formula II is reacted with a compound expressed by formula III (R3, is R3 excluding H; Y is halogen) and the resultant compound expressed by formula V is subjected to catalytic reduction to provide the compound expressed by formula I wherein R2 is H; R2 is R5; R3 is R3.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-66568

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)3月2日

C 07 D 209/08
A 61 K 31/40

AAB
ADS
AAM

7252-4C
7475-4C

31/47
31/55
C 07 D 215/38
223/16

A

7252-4C
7252-4C
7019-4C
6701-4C

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全10頁)

⑮ 発明の名称 中枢性抗酸化剤化合物

⑯ 特 願 平2-172936

⑰ 出 願 平2(1990)6月29日

⑱ 発 明 者 後 藤 義 一 大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目6番地の11
⑲ 発 明 者 行 正 秀 文 奈良県奈良市紀寺東口町683番地の3
⑳ 発 明 者 官 本 政 臣 兵庫県宝塚市中山五月台7丁目2番504号
㉑ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
㉒ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘 外4名

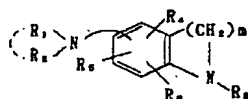
明 細 書

1. 発明の名称

中枢性抗酸化剤化合物

2. 特許請求の範囲

1. 式



〔式中、R₁、R₂及びR₃は独立して水素原子又はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素残基、複素環基若しくはアシル基を示す(但し、R₁とR₂は同時に水素原子ではない)がR₄とR₅は隣接する窒素原子とともに環状アミノ基を形成していてもよく、R₄、R₅、R₆は独立して水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、mは2、3又は4を示す〕で表わされる化合物又はその塩。

2. 請求項1記載の化合物又はその塩を含有することを特徴とする中枢性抗酸化剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は下式(1)で表わされる化合物またはその塩及びそれらを含有する中枢性抗酸化剤に関する。

(従来技術及び発明が解決すべき課題)

脳梗塞、脳卒中、心拍動の一時停止、肺手術、脳損傷等から生じる脳虚血、酸素欠乏症により引き起こされる脳神経細胞の変性及び壊死は、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸、アスパラギン酸が原因であると考えられているが、そのメカニズムに関しては、未知の部分が多い。現在までこれら脳神経細胞の変性及び壊死を抑制する手段として、グルタメートの拮抗剤の探索に多くの努力が払われてきたにもかかわらず、有効で満足すべき薬剤が今なお見出し得ないのが現状である。

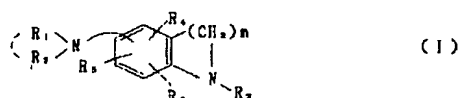
本発明の目的は、グルタミン酸の添加による細胞壊死を抑制する化合物を探索し、これら有効化合物を創製し、中枢性抗酸化剤として提供することにある。

N-18-RE-105細胞系(Neuroblastoma

-primary retina hybrid cells)に対するグルタミン酸の添加は、シスチンの細胞内取り込み阻害と、それにともなうグルタチオンの細胞内濃度の減少を引き起こし、細胞の酸化ストレス、すなわち細胞内の活性酸素、過酸化物の蓄積を生ぜしめ、その結果、細胞の変性、壊死をもたらすと考えられている(Neuron, 2, 1547(1989), J. Pharmacol. Exp. Ther., 250, 1132(1989))。この評価系を用い、グルタミン酸に起因する細胞壊死を抑制する化合物を探索した結果、下記式(1)で表わされる化合物が細胞壊死を抑制する作用を有することを見出し、さらに検討を加えて本発明を完成した。

すなわち、本発明は式(1)

式



[式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は独立して水素原子又はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素残

基、アルキル、アルケニル、アルキニルは置換基を1~4個好ましくは1~3個有していてもよく、これらの置換基としては例えばハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、フッ素、塩素)、アミノ基、シアノ基、炭素数1~3のアルコキシ基、水酸基、炭素数1~6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブチル、ヘキシル)を有する1級又は2級アミノ基、炭素数4~6の環状アミノ基等が挙げられる。又、フェニル及びベンジル等のアラルキル基はその環上に1~3の置換基を有していてもよく、置換基としては例えば、炭素数1~3のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、炭素数1~3のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル)、シアノ基、アミノ基、モノー又はジ- C_{1-3} -アルキルアミノ基、5~7員環状アミノ基、水酸基、ニトロ基、ハロゲン(例、塩素原子、フッ素原子、臭素原子)等が挙げられる。

R_1 、 R_2 で表わされる「置換基を有していてもよいアシル基」の「アシル基」としては、カルボン酸アシル(例えば、アセチル、プロピオニル、

基、複素環基若しくはアシル基を示す(但し、 R_1 と R_2 は同時に水素原子ではない)が R_1 と R_2 は隣接する窒素原子とともに環状アミノ基を形成していてもよく、 R_1 、 R_2 、 R_3 は独立して水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、 m は2、3又は4を示す]で表わされる化合物又はその塩及びそれらを有効成分とする中枢性抗酸化剤、脳細胞変性抑制剤、脳細胞壊死抑制剤(以下、総称として中枢性抗酸化剤と記すことがある)に関する。

式(1)において、 R_1 、 R_2 及び R_3 で表わされる「炭化水素残基」としては、「炭素数1~8よりなる炭化水素残基」が好ましく、例えば炭素数1~8のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、4-メチルペンチル、オクチル)、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテン等の炭素数2~8のアルケニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-オクチニル等の炭素数2~8のアルキニル、フェニル、ベンジル等のアラルキル等があげられる。

ブチリルなどの炭素数2~8のアルキルカルボニル)、置換オキシカルボニル(例えば、メチルオキシカルボニル、第三ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどの炭素数2~8のアルキル又はアラルキルオキシカルボニル)があげられる。これらアシル基が有していてもよい置換基としてはハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、フッ素、塩素)、アミノ基、炭素数1~6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ヘキシル)を有する1級又は2級アミノ基等が挙げられ、これらの基を1~3好ましくは1~2個有していてもよい。

R_1 、 R_2 が隣接する窒素原子と共に形成する環状アミノ基としては、含窒素5~7員複素環基が

含まれ、例えば、式 で表わされる基、式

で表わされる基、式 で表わされ

る基等が挙げられる。ここで s は0、1、2、 t は1、2を示し、 R_1 はこれら R_1 、 R_2 で形成さ

れる環状アミノ基が有していてもよい置換基又は水素を示し置換基としては例えば、炭素数1～3のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル)、オキソ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、アミノ基のような置換基を示す。R₁は水素原子又は上記したような炭素数1～6のアルキルを示す。

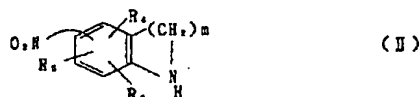
R₁～R₆で表わされる複素環基としては、N、O、Sから選ばれるヘテロ原子を1～4好ましくは1～2個含む飽和又は不飽和の5～8員好ましくは5～6員複素環基が好適である。とりわけピロリジニル、ピペリジニル等含窒素飽和複素環基が好ましく、環構成炭素原子の位置でNに結合しているのが望ましい。これら複素環基は、上記したR₁～R₆で表わされるフェニルやベンジル基と同様な置換基を1～3個、好ましくは1～2個有していてもよい。

R₁、R₂、R₃で示される低級アルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、4-メチルペンチル)が、又低級アルコキシ基としては、

酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸)との塩が挙げられる。

前記式(I)で表わされる化合物は、例えば以下のような方法で製造することができる。

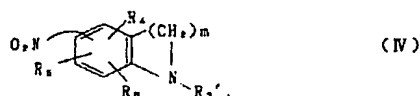
すなわち式(II)



[式中、m、R₁、R₂、R₃は前記と同意義]で表わされる化合物を、式(III)



[式中、R₃'は前記R₃のうち水素を除いたものを示す、Yはハロゲン(例えば、塩素、臭素、ヨウ素)を示す]で表わされる化合物と反応させ、式(IV)



[式中、m、R₁、R₂、R₃は前記と同意義]

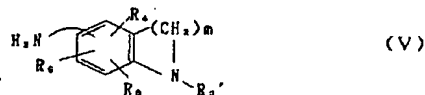
炭素数1～4のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ)等が挙げられる。

前記(I)式で示される化合物の好ましい態様としては、例えば下記のもの挙げられる。R₁、R₂、R₃は水素原子、若しくは炭素数4～7よりなるアルキル、アルケニルが好ましく、それらアルキル、アルケニルに置換する基としては、1級又は2級のアミノ基、炭素数4から6の環状アミノ基が好ましい。さらにR₁、R₂の双方とも水素でない場合、R₃は水素、R₃が水素でない場合は、R₁、R₂の一方が水素であることが好ましい。

R₄、R₅、R₆としては、水素原子又は低級アルキル基が好ましく、特に水素原子又は炭素数1～3のアルキル基が好ましい。

本化合物(j)は、酸付加塩、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩を形成していてもよく、それらの塩としては、たとえば無機塩(例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸)、あるいは有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、フマル

で表わされる化合物を製造し、これを式(V)



[式中、m、R₁、R₂、R₃、R₃'は前記と同意義]に導く。

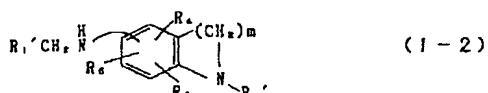
式(II)と式(III)で表わされる化合物の反応は、通常炭化水素系溶媒(例、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、ハロゲン系炭化水素系溶媒(例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素)、エーテル系溶媒(例、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン)、アミド系溶媒(例、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホントリアミド)、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒を用いるのがよい。反応は、-10℃から100℃、好ましくは10℃から40℃で行なうのがよい。さらに本反応は必要に応じてたとえばビリジン、4-ジメチルアミノビリジン、トリエチルアミン、トリニチレンジアミン、テトラメチルエチレンジア

ミンなどの有機塩基や、たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、 η -ブチルリチウムなどの存在下に行なうことができる。

式(II)で表わされる化合物1モルに対して、式(III)で表わされる化合物は通常約1~5モル量、好ましくは1~2モル量程度がよい。

式(IV)で表わされる化合物を式(V)で表わされる化合物に導く手段としては、式(IV)で表わされる化合物のニトロ基をアミノ基に還元する自体公知の方法により行なうことができる。すなわち、式(IV)で示される化合物を、溶媒中、触媒存在下、接触水素還元することにより製造することができる。溶媒としては、反応を妨げない限り、化学反応において一般に使用される溶媒ならばいずれでもよく、例えば水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、触媒としては、パラジウム系、

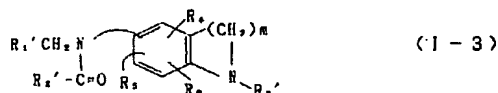
銀]で表わされる化合物を製造することができる。式(1-1)で表わされる化合物は式(1-2)



[式中、 R_1' 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m は前記と同意義]で表わされる化合物に導き、さらに式(1-2)で表わされる化合物は式(VII)



[式中、 R_1' は $R_1'CH_2C(=O)Y$ 又は $R_1'CH_3$ が前記 R_1 と同意義となることを示す。 Y は前記と同意義]で表わされる化合物と反応させることにより式(1-3)



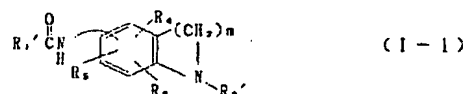
[式中、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m は前記と同意義]で表わされる化合物へと導き、

ロジウム系、白金系、ランーニッケル系の触媒存在下、 -10°C ~ 100°C 、好ましくは 20°C ~ 50°C 程度で、水素圧1気圧~100気圧、好ましくは1気圧から5気圧、必要ならば、酸存在下で行なうことができる。用いられる酸としては、鉱酸(例えば、塩酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸)あるいは有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸)などが挙げられる。

前記式(V)で表わされる化合物を、式(VI)

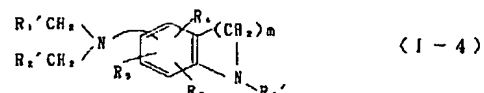


[式中、 R_1' は $R_1'CH_2C(=O)Y$ 又は $R_1'CH_3$ が前記 R_1 と同意義となることを示す。 Y は前記と同意義]で表わされる化合物と反応させ式(1-1)



[R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m は前記と同義

さらに式(1-3)で表わされる化合物を式(1-4)



[式中、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m は前記と同意義]で表わされる化合物へと導くことができる。

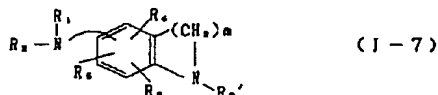
前記式(V)と式(VI)で表わされる化合物の反応及び式(1-2)と式(VII)で表わされる化合物の反応は、通常炭化水素系溶媒(例、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、ハロゲン系炭化水素系溶媒(例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素)、エーテル系溶媒(例、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン)、アミド系溶媒(例、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホトリアミド)、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒を用いるのがよい。反応は、 -10°C から 100°C 、好ましくは 10°C から 40°C で行なうのが

よい。さらに本反応は必要に応じてたとえばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどの有機塩基や、たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*n*-ブチルリチウムなどの存在下に行なうことができる。

式(V)及び式(I-2)で表わされる化合物1モルに対して、各々式(VI)、式(VII)で表わされる化合物は通常約1~5モル量、好ましくは1~2モル量程度がよい。

式(I-1)、式(I-3)で表わされる化合物を還元する自体公知の方法としては、炭化水素系溶媒(例、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、ハロゲン系溶媒(例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン)、好ましくはエーテル系溶媒(例、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)中、

化合物とを反応することにより、式(I-7)



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m は前記と同意義〕で表わされる化合物を製造することができる。

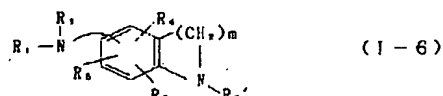
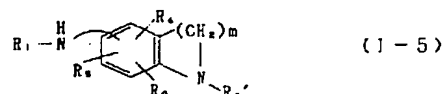
式(V)で表わされる化合物と式(VII)で表わされる化合物、または式(I-5)で表わされる化合物と式(IX)で表わされる化合物との反応は、通常炭化水素系溶媒(例、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、ハロゲン系炭化水素系溶媒(例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素)、エーテル系溶媒(例、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン)、アミド系溶媒(例、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホノトリアミド)、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒を用いるのがよい。反応は、 -10°C から 100°C 、好ましくは 10°C から 40°C で行なうのがよい。さらに本反

反応温度は -30°C から 200°C 、好ましくは 0°C から 60°C 、水素化リチウムアルミニウム、水素化アルミニウムナトリウム等を用いることによって行なうことができる。

式(V)で表わされる化合物と式(VII)



〔式中、 R_1 、 Y は前記と同意義〕で表わされる化合物とを反応させることによっても、式(I-5)、式(I-6)



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m は前記と同意義〕で表わされる化合物を製造することができる。また式(I-5)で表わされる化合物と式(IX)



〔式中、 R_1 、 Y は前記と同意義〕で表わされる

反応は必要に応じてたとえばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどの有機塩基や、たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*n*-ブチルリチウムなどの存在下に行なうことができる。

式(V)、式(I-5)で表わされる化合物1モルに対し、式(VII)、式(IX)で表わされる化合物は通常約1~5モル量、好ましくは1~2モル量程度がよい。

式(V)で表わされる化合物と式(X)



〔式中、 $\begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \end{pmatrix}$ は前記 $\begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \end{pmatrix}$ と同意義、 Y

、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム)、あるいは鉱酸(例、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ素酸)中、0℃から200℃、好ましくは50℃から100℃で行なうことができる。通常式(I-1)(I-2)(I-3)(I-4)(I-5)(I-6)(I-7)(I-8)(I-9)(I-10)で示される化合物に対し、酸又は塩基を10~100当量、好ましくは20~40当量用いる。酸および塩基の強さとしては1規定から10規定前後がよく、好ましくは4規定から10規定で行なうことができる。反応時間は、反応温度にもよるが、通常1時間から24時間、好ましくは2時間から10時間程度である。

接触水素還元は、自体公知の方法、たとえば溶媒中、触媒存在下、接触水素還元することにより製造することができる。溶媒としては、反応を妨げない限り、化学反応において一般に使用される溶媒ならばいずれでもよく、例えば水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、触媒としては、パラジウム系、ロジウム系、白金系、ラネ

ーニッケル系の触媒存在下、-10℃~100℃、好ましくは20℃~50℃程度で、水素圧1気圧~100気圧、好ましくは1気圧から5気圧、必要ならば、酸存在下で行なうことができる。用いられる酸としては、鉱酸(例えば、塩酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸)あるいは有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸)などが挙げられる。

尚、得られた目的物が遊離のものである場合、常法に従って前記したような酸付加塩にでき、又目的物が塩で得られた場合には、慣用技術に従い遊離の化合物に変換できる。

反応生成物は、公知の手段、たとえば溶媒抽出、液性変換、転溶、塩析、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。

本発明の化合物(I)は、脳内低酸素、脳梗塞、脳卒中、心拍動の一時停止から生じる脳虚血にともなう諸症状、頭部外傷にともなう諸症状、手術

時における諸症状等に対し、脳神経細胞保護作用、中枢性抗酸化作用を示すことが認められ、これらの疾病の予防または治療に用いることができる。

本発明の化合物を上記諸症状の予防、治療等に用いる場合には、原來のままでもよいが、通常製剤用担体と共に調製された形で経口的、もしくは非経口的に投与される。

投与製剤の剤型は、特に限定されず、たとえば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、坐剤など種々の剤型が挙げられる。

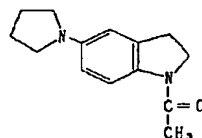
この発明の化合物(I)又はその塩の製剤は常法に従って調製される。経口用製剤担体としては、デンプン、マンニット、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。

投与量は、対象疾患の種類、症状などにより差異はあるが、一般的に成人において、注射投与の場合、一日につき0.1mg~3g、好ましくは

0.3mg~300mg、最も好ましくは3mg~50mgである。経口投与の場合、一日につき好ましくは1mg~1g、最も好ましくは10mg~300mgである。

実施例

以下実施例、製剤例、試験例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではないということはいうまでもない。
実施例1



1-アセチル-5-(ピロリジン-1-イル)インドリン

(1) 5-ニトロインドリンを無水酢酸(30ml)に溶かし、100℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、過剰の無水酢酸を留去し、残渣にエチルエーテルを加え固体を浮取することにより、1-アセチル-5-ニトロインドリン9.2gを得た。

(2) 1-アセチル-5-ニトロインドリン(9.0 g)のメタノール(200 ml)溶液に濃塩酸(6 ml)を加え、10%パラジウム/炭素を触媒とし常温、常圧で接触還元を行なった。触媒を濾去し、溶媒を留去し、残渣にエチルエーテルを加え、沈殿物を濾取することにより、1-アセチル-5-アミノインドリン塩酸塩8.2 gを得た。

(3) 1-アセチル-5-アミノインドリン塩酸塩(2.55 g)のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に、炭酸カリウム(6.6 g)と1,4-ジブロモブタン(1.43 ml)を加え、100℃で3時間加熱撹拌した。そこへ酢酸エチルエステル(50 ml)と水(50 ml)を加え、有機層をさらに水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残った残渣をエタノールより再結晶し、融点209-210℃の無色結晶1.3 gを得た。

元素分析値 C, H, N, Oとして

計算値: C 73.01; H 7.88; N 12.16

実験値: C 73.10; H 7.70; N 12.14

実施例 2

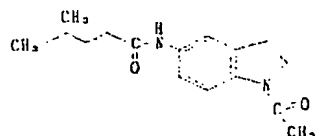
実施例1で得られた1-アセチル-5-アミノインドリン塩酸塩(2.13 g)とトリエチルアミン(4.2 ml)をジクロロホルム(30 ml)に溶かし、室温で塩化アセチル(1.6 ml)を加え、そのまま2時間撹拌した。水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をエタノールより再結晶し、融点209-211℃の無色結晶1.8 gを得た。

元素分析値 C, H, N, Oとして

計算値: C 66.04; H 6.47; N 12.84

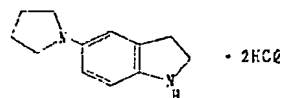
実験値: C 65.81; H 6.47; N 12.54

実施例 4



1-アセチル-5-(4-メチル)ペンタノイルインドリン

実施例1で得られた1-アセチル-5-アミノインドリン塩酸塩(2.13 g)と塩化イソカプロ



5-(ピロリジン-1-イル)インドリン 2塩酸塩

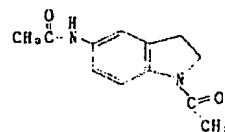
実施例1で得た1-アセチル-5-(ピロリジン-1-イル)インドリン(1.15 g)を水(5 ml), エタノール(5 ml), 濃塩酸(5 ml)の混合液に溶かし、100℃で5時間加熱撹拌した後、溶媒を留去し、残渣をエタノールより再結晶し、融点235-238℃の無色結晶0.5 gを得た。

元素分析値 C, H, N, Oとして

計算値: C 55.18; H 6.95; N 10.72

実験値: C 55.31; H 6.95; N 10.48

実施例 3



5-アセトアミノ-1-アセチルインドリン

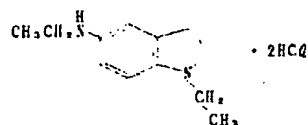
ン酸(2.0 g)を用い、実施例3と同様の操作により融点53-55℃の無色結晶1.7 gを得た。

元素分析値 C, H, N, Oとして

計算値: C 70.04; H 8.08; N 10.21

実験値: C 70.12; H 8.13; N 10.03

実施例 5



1-エチル-5-エチルアミノインドリン 2塩酸塩

実施例3で得た5-アセトアミノ-1-アセチルインドリン(1.1 g)をテトラヒドロフラン(30 ml)に懸濁し、それに水素化リチウムアルミニウム(0.6 g)を加え、60℃で30分間加熱撹拌した。水(0.94 ml), 10%水酸化ナトリウム水溶液(0.76 ml)を加え、室温で30分間撹拌した後、沈殿物を濾去した。母液に6規定塩化水素のジオキサン溶液(3 ml)を加え、溶媒を留

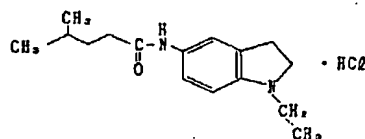
去し、残渣をエタノール-酢酸エチルエステルより再結晶し、融点144-147℃の無色結晶1.0gを得た。

元素分析値 $C_{11}H_{10}Cl_2N_2$ として

計算値: C 54.75; H 7.56; N 10.64

実験値: C 54.94; H 7.58; N 10.82

実施例 6



1-エチル-5-(4-メチル)ペンタノイル
インドリン 塩酸塩

実施例4で得た1-アセチル-5-(4-メチル)ペンタノイルインドリン(1.7g)をテトラヒドロフラン(30ml)に懸濁し、水素化リチウムアルミニウム(0.37g)を加え、室温で1時間攪拌した。水(0.6ml)、10%水酸化ナトリウム水溶液(0.49ml)を加え、室温で30分間攪拌後、沈澱物を濾去し、母液に6規定塩化水素のジ

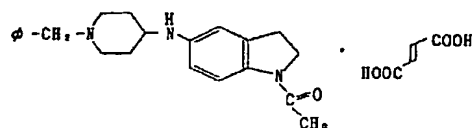
オキサン溶液(5ml)を加え、溶媒を留去し、残渣をエタノール-酢酸エチルエステルより再結晶し、融点145-149℃の無色結晶1.4gを得た。

元素分析値 $C_{11}H_{10}Cl_2N_2$ として

計算値: C 60.18; H 8.84; N 8.77

実験値: C 60.25; H 8.90; N 8.64

実施例 8



1-アセチル-5-(1-ベンジルピペリジン
-4-イル)アミノインドリン フマレート

実施例1で得た1-アセチル-5-アミノインドリン塩酸塩(2.12g)とN-ベンジル-4-ピペリドン(2.08g)のメタノール(10ml)溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.63g)を加え、室温で15時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルエステル(30ml)と水(30ml)を加えた

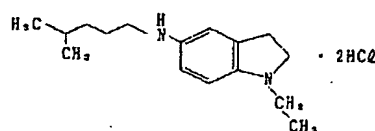
オキサン溶液(1.5ml)を加え、溶媒を留去した。残渣をエタノール-酢酸エチルエステルより再結晶し、融点158-159℃の無色結晶0.5gを得た。

元素分析値 $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O$ として

計算値: C 64.74; H 8.49; N 9.44

実験値: C 64.88; H 8.27; N 9.35

実施例 7



1-エチル-5-(4-メチル)ペンチルイン
ドリン 2塩酸塩

実施例4で得た1-アセチル-5-(4-メチル)ペンタノイルインドリン(1.7g)をテトラヒドロフラン(30ml)に懸濁し、水素化リチウムアルミニウム(0.74g)を加え、60℃で2時間加熱攪拌した。水(1.2ml)、10%水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml)を加え、室温で30分間攪拌後、沈澱物を濾去し、母液に6規定塩化水

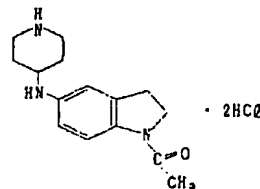
素のジオキサン溶液(5ml)を加え、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルエステルより再結晶し、無色固体1.9gを得た。この固体(0.7g)とフマル酸(0.23g)をメタノールに溶かした後、溶媒を留去後、エタノールより再結晶し、融点194-195℃の無色結晶0.8gを得た。

元素分析値 $C_{11}H_{10}N_2O$ として

計算値: C 87.08; H 6.71; N 9.03

実験値: C 86.87; H 6.68; N 9.19

実施例 9



1-アセチル-5-(ピペリジン-4-イル)
アミノインドリン 2塩酸塩

実施例8で得られた1-アセチル-5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノインドリ

ン(1.26g)をエタノール(10ml)、水(10ml)、濃塩酸(1ml)の混合溶液に溶かし、10%パラジウム/炭素を触媒とし、常温、常圧で接触水素還元を行なった。反応終了後、触媒を除去し、溶液を留去し、残渣をエタノールより再結晶し、融点300℃以上の無色結晶0.9gを得た。

元素分析値 C₁₈H₂₈Cl₂N₂Oとして

計算値: C 54.22; H 8.98; N 12.65

実験値: C 54.13; H 8.86; N 12.81

製剤例1

(1) 1-エチル-5-(4-メチル)ペンチルインドリン

2塩酸塩(実施例7の化合物) 50g

(2) 乳糖 198g

(3) トウモロコシ澱粉 50g

(4) ステアリン酸マグネシウム 2g

(1)(2)および20gのトウモロコシ澱粉を混和し、1.5gのトウモロコシ澱粉と2.5mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに1.5gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮して、錠剤1錠当たり(1)を50mg含有する直径

タミン酸添加後、さらに24時間培養したのち生存している細胞を集め、細胞および培地中に含まれている乳酸脱水素酵素(LDH)活性を測定した。細胞の致死率は次式より算出した。

$$\text{細胞致死率(\%)} = \frac{\text{培地内LDH活性}}{\text{細胞内LDH活性} + \text{培地内LDH活性}} \times 100$$

代表的実施例化合物について、細胞致死率を50%以下に抑える最小濃度(IC₅₀)を表1に示す。

表1 グルタミン酸細胞毒性におよぼす影響

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
2	0.5
5	2.0
6	2.0
7	1.5
8	1.2
9	5.0

(1) Neuron 2, 1547(1989)

(2) J. Pharmacol. Exp. Ther. 250, 1132(1989)

5mmの錠剤1000個を製造した。

製剤例2

1-エチル-5-(4-メチル)ペンチルインドリン 2塩酸塩2gおよびマンニトール1.25gを水に溶解した後、0.1N-NaOHにてpHを5~7に調整後、全量を100mlとする。この溶液を0.2μmのフィルターで除菌ろ過した。これを1ml用アンプル100本に分注した。

N18-RE-105細胞におけるグルタミン酸誘発細胞死に対する保護作用

N18-RE-105細胞に高濃度のグルタミン酸(1-10mM)を添加すると、シスチンの細胞内取り込み阻害による酸化的ストレスにより細胞死が認められる。このグルタミン酸誘発細胞死に対する化合物の作用について検討した。1mlのDMEEM培地を入れた直径35mmの培養ディッシュに約10,000個の細胞をまき、24時間培養したのちグルタミン酸および化合物を添加した。諸濃度の化合物を溶解したDMEEM培地に変換したのち、10mMのグルタミン酸を添加した。グル

(発明の効果)

本発明の中枢性抗酸化物(I)およびその塩は、上記試験例でも明らかなように、グルタミン酸に起因する細胞壊死を強く抑制する作用を示した。

本発明の中枢性抗酸化物(I)およびその塩の有用な対象疾病としては、たとえば脳梗塞、脳卒中、心拍動の一時停止、肺手術や脳損傷から生じる脳虚血、酸素欠乏症により引き起こされる諸症状、脳内新生物質や外傷圧による頭蓋内圧上昇にともなう諸症状、さらに脳浮腫や痙攣症などの疾病が挙げられ、本発明の中枢性抗酸化物(I)およびその塩は、これらの疾病の予防又は治療に用いることができる。

従って、本発明は有用な脳卒中後遺症治療剤とりわけ、脳神経保護剤、中枢性抗酸化剤を提供する。

代理人 弁理士 岩田 弘(ほか4名)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.